



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 45/00, A61P 27/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/57914</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月5日(05.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01854</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月27日(27.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/81645 1999年3月25日(25.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 中田勝彦(NAKATA, Katsuhiko)(JP/JP) 景山正明(KAGEYAMA, Masaaki)(JP/JP) 中島 正(NAKAJIMA, Tadashi)(JP/JP) 〒630-0101 奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara, (JP)</p> <p>(74) 代理人 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542-0086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。</p>
<p>(54)Title: OCULAR TENSION-LOWERING AGENTS</p> <p>(54)発明の名称 眼圧下降剤</p> <p>(57) Abstract Novel use of a compound having a ROCK inhibitory effect in the field of ophthalmology. Ocular tension-lowering agents containing as the active ingredient a compound having an ROCK inhibitory effect.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

明 細 書

眼圧下降剤

5 技術分野

本発明は R O C K 阻害作用を有する化合物を有効成分とする眼圧下降剤に関するものである。

背景技術

- 10 緑内障は種々の要因により眼圧が上昇し、失明に至る危険性のある難治性眼疾患であり、種々の治療方法について研究がなされている。

- 一方、最近、低分子量 G T P 結合蛋白である R h o が生理活性物質として注目され、その機能について研究された結果、
15 R h o は種々の細胞膜受容体からシグナルを受けて活性化され、活性化した R h o はアクトミオシン系を介して平滑筋収縮、細胞運動、細胞接着、細胞の形態変化、細胞増殖などの多彩な細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかとなった。

- 20 R O C K (Rho-associated coiled-coil forming protein kinase) は、この活性化した R h o が結合するセリン／スレオニンキナーゼとして同定されたものであり、R h o の下流で機能し、様々な基質をリン酸化することにより、ストレスファイバーや接着斑の形成、平滑筋収縮、神経軸索の退縮など多彩な生理機能を制御することが報告されている（細胞工
25 学, 17, 1844-1855 (1998)）。この R O C K を阻害する薬物についての研究も行われ、R O C K 阻害剤が、R h o が関与する疾患や現象、例えば、高血圧症、狭心症、脳血管攣縮、

喘息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症、免疫疾患、A D I S、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、網膜症、脳機能障害、細菌の消化管感染に有効な予防および／または治療剤として期待されることが、W O 9 8 / 0 6 4 3 3 に開示されている。

しかしながら、R O C K と眼疾患、特に、緑内障との関係についての報告はない。

上記のように、R O C K と眼疾患の関係は、未だ詳細には
10 説明されておらず、R O C K の眼科領域における研究は非常に興味ある課題である。

発明の開示

そこで、本発明者等はR O C K と眼圧との関係について鋭
15 意研究を行ったところ、R O C K を阻害すると眼圧が下降することを見出した。すなわち、R O C K 阻害作用を有する化合物が、眼圧を下降させ、緑内障や高眼圧症などの眼圧上昇を伴う眼疾患の治療剤として有用であることを見出した。

20 本発明は、R O C K 阻害作用を有する化合物を有効成分とする眼圧下降剤に関するものである。

本発明のR O C K とは、R h o の活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼを意味する。

本発明におけるR O C K 阻害作用を有する化合物としては、
25 ビニルベンゼン誘導体、桂皮酸誘導体、W O 9 8 / 0 6 4 3 3 に開示されている化合物などがあり、特に化学構造上の制限はないが、具体例としてはエタクリン酸、4 - [2 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェニル) アクリロイル]

桂皮酸、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサンなどが挙げられる。

本発明の効果は、後述の薬理試験の項で詳細に説明するが、
5 まず種々の化学構造を有する化合物についてR O C K阻害作用の有無を調べ、次いで、R O C K阻害作用を示した化合物を正常日本白色ウサギの前房内に投与したところ、これらのR O C K阻害作用を有する化合物が眼圧下降効果を示すことを見出した。

10 本発明は、R O C K阻害作用を有する化合物が化学構造とは関係なく眼圧下降効果を示すことを見出したところに特徴があるもので、眼圧下降効果の強弱は本発明の有用性に影響を与えるものではない。

この試験結果は、R O C K阻害作用を有する化合物が、眼
15 圧の上昇に伴う眼疾患の治療、特に、緑内障、高眼圧症の治療に有用であることを示している。

R O C K阻害作用を有する化合物は、経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、特に点
20 眼剤、注射剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビ
25 ニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の

皮膜剤などを必要に応じて用いて調製することができる。点
眼剤であれば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、
リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキ
シエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキ
5 シル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、
クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩
化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤等を必要に応じて
用いて調製することができる。pH は眼科製剤に許容される範
囲内にあればよいが、4～8 の範囲が好ましい。また、眼軟
10 膏であれば、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される
基剤を用いて調製することができる。

投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、
点眼剤であれば 0.0001～5% (w/v)、好ましくは
0.001～3% (w/v)、特に好ましくは 0.001～
15 1% (w/v) のものを 1 日 1～数回点眼すればよい。また、
経口剤であれば通常 1 日当り 0.1～5000 mg、好まし
くは 1～1000 mg を 1 回または数回に分けて投与すれば
よい。

以下に、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの
20 実施例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発
明の範囲を限定するものではない。

発明を実施するための最良の形態

[製剤例]

25 本発明の経口剤、点眼剤および注射剤の一般的な製剤例を
以下に示す。

1) カプセル剤

処方 (150mg 中)

ROCK 阻害剤

5.0mg

乳糖

145.0mg

5

化合物と乳糖の混合比を変えることにより、本発明化合物の成分量が10.0mg/カプセル、30.0mg/カプセル、50.0mg/カプセル、100.0mg/カプセルのカプセル剤も調製できる。

10 2) 点眼剤 (10ml 中)

ROCK 阻害剤

1mg

濃グリセリン

250mg

ポリソルベート80

200mg

リン酸二水素ナトリウム二水和物

適量

15 1N水酸化ナトリウム

適量

1N塩酸

適量

滅菌精製水

ROCK 阻害剤および添加物の量を適宜変更することにより、ROCK 阻害剤の濃度が、0.0001%、0.001%、0.005%、0.05%、0.1%、0.5%、1.0%、3.0%、5.0% (w/v) である点眼剤も調製できる。

3) 注射剤 (100ml 中)

25 ROCK 阻害剤

10.0 ~ 100.0mg

生理食塩水

適量

[薬理試験]

1) ROCK 阻害効果試験

被験化合物の ROCK 阻害効果を確認するため、Eur. J. Pharmacol., 97, 321-324 (1984) および Nature, 389, 990-994 (1997) の方法に準じ、ウサギ胸部大動脈切片の塩酸フェニレフリン (ROCK の活性化剤) 添加時に認められる収縮に対する被験化合物の影響について検討を行った。なお、ROCK 阻害効果の指標は、塩酸フェニレフリンによる収縮を 100% とし、その 50% を弛緩させる被験化合物濃度 (IC_{50}) で表わした。

(被験化合物溶液の調製)

被験化合物を生理食塩水に溶解し、 $2 \times 10^{-3} M$ の溶液を調製する。尚、被験化合物が生理食塩水に溶解しにくい場合、微量 (1% 程度) のジメチルスルホキシドを添加する。

15 (塩酸フェニレフリン溶液の調製)

塩酸フェニレフリンを生理食塩水に溶解し、 $2 \times 10^{-3} M$ の溶液を調製する。

(実験方法および測定)

1. 日本白色ウサギ (体重 3.0 ~ 4.0 kg) に過剰量のネンブタール注射液を耳静脈内投与し、ウサギを麻酔致死させ、直ちに胸部大動脈を摘出した。

2. 摘出した胸部大動脈を、その余分な結合組織および脂肪を剥離した後、幅 2 ~ 3 mm の短冊状切片とした。

3. 短冊状切片を予め 37℃ に加温し、95% 酸素 / 5% 二酸化炭素の混合ガスを通気したクレブスーヘンゼンライト溶液 (塩化ナトリウム 118 mM; 塩化カリウム 4.7 mM; 塩化カルシウム 2.5 mM; 硫酸マグネシウム 1.4 mM; 炭酸水素ナトリウム 20 mM; リン酸二水素カリウム 1.2

m M ; グルコース 11 m M) 中に懸垂した。

4. 短冊状切片の張力を、等尺性トランスデューサー (日本光電) を用いて測定した。

5. 短冊状切片に静止張力 1.0 g を負荷し、これを 1 時間以上平衡化させた後、 2×10^{-3} M 塩酸フェニレフリン溶液 (最終濃度 10^{-6} M) で短冊状切片を収縮させた。

6. 収縮反応が安定したところで被験化合物溶液を累積的に添加した。

7. 被験化合物により弛緩反応が生じたことは、 10^{-6} M 塩酸フェニレフリン収縮を 100% とし、その 50% を弛緩させる被験化合物濃度を IC_{50} として算出して、示した。

(結果および考察)

上記被験化合物の例として、エタクリン酸 (被験化合物 A)、4-[2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) アクリロイル] 桂皮酸 (被験化合物 B) または (+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン (被験化合物 C) を用いた場合の ROCK 阻害効果を表 1 に示す。

20

表 1

被験化合物	IC_{50} (M)
被験化合物 A	7.4×10^{-5}
被験化合物 B	5.2×10^{-5}
被験化合物 C	2.5×10^{-6}

25

表 1 に示したように、被験化合物 A、被験化合物 B および被験化合物 C が ROCK 阻害作用を有することが認められた。

2) 眼圧下降効果試験

- 5 ROCK 阻害作用を有する化合物の眼圧下降剤としての有用性を調べるため、正常日本白色ウサギの前房に該化合物を投与し、眼圧に対する作用を検討した。

(被験化合物溶液の調製)

- 10 被験化合物を生理食塩水に溶解し、 10^{-4} M および 10^{-3} M の溶液を調製する。

(投与方法および測定方法)

- 1 正常日本白色ウサギの両眼に 0.4 % 塩酸オキシプロ
カイン点眼液を一滴ずつ点眼し局所麻酔した後、眼圧を測定
した。
- 15 2. 次いで、30 G 針の注射器を用い、片眼に被験化合物
溶液 ($20 \mu\text{l}$) を、もう一方の眼に生理食塩水 ($20 \mu\text{l}$)
を前房内投与した。
3. 被験化合物溶液投与 4 時間後、両眼に 0.4 % 塩酸オ
キシプロカイン点眼液を一滴ずつ点眼し局所麻酔した後、眼
20 圧を測定した。
4. 被験化合物溶液投与眼と生理食塩水投与眼との眼圧の
差を算出し、眼圧下降値とした。

(結果および考察)

- 実験結果の一例として、被験化合物溶液投与 4 時間後の眼
25 圧下降値を表 2 に示す。

表 2

5

	被験化合物溶液濃度 (M)	眼圧下降値 (mmHg)
被験化合物 A 投与群	10^{-3}	-0.6
被験化合物 B 投与群	10^{-3}	-0.8
被験化合物 C 投与群	10^{-4}	-2.0

10 表 2 に示したように、R O C K 阻害作用を有する被験化合物 A、被験化合物 B および被験化合物 C 投与群において、それぞれ眼圧下降効果が認められた。上記のことから、R O C K 阻害作用を有する被験化合物が、眼圧下降効果を有していることが明らかとなった。

15

上述の如く、R O C K 阻害作用を有する化合物は眼圧下降効果を有しており、緑内障や高眼圧症などの眼圧上昇を伴う眼疾患の治療剤として有用であることが認められた。よって、本発明により、R O C K 阻害作用を有する化合物を有効成分
20 とする眼圧下降剤が提供される。

産業上の利用可能性

本発明は R O C K 阻害作用を有する化合物を有効成分とする眼圧下降剤を提供するものである。

25

請求の範囲

- 1) R O C K 阻害作用を有する化合物を有効成分とする眼圧下降剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 00/09162, A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), whole documents (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.132:185426	1
PX	WO, 99/64011, A1 (HIDEAKI Hiroyuki), 16 December, 1999 (16.12.99), whole documents, & JP, 11-130751, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.132:30830	1
Y	WO, 97/23222, A1 (Alcon Laboratories Inc.), 03 July, 1997 (03.07.97), whole document, & EP868186, A1 & CN, 1207680, A & CA, 240271, AA & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.127:126664	1
Y	WO, 93/23082, A1 (Alcon Laboratories Inc.), 25 November, 1993 (25.11.93),	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
10 July, 2000 (10.07.00)Date of mailing of the international search report
25 July, 2000 (25.07.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 00/09162, A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), whole documents (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.132:185426	1
PX	WO, 99/64011, A1 (HIDEAKI Hiroyuki), 16 December, 1999 (16.12.99), whole documents, & JP, 11-130751, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.132:30830	1
Y	WO, 97/23222, A1 (Alcon Laboratories Inc.), 03 July, 1997 (03.07.97), whole document, & EP868186, A1 & CN, 1207680, A & CA, 240271, AA & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.127:126664	1
Y	WO, 93/23082, A1 (Alcon Laboratories Inc.), 25 November, 1993 (25.11.93),	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
10 July, 2000 (10.07.00)Date of mailing of the international search report
25 July, 2000 (25.07.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01854

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	whole document, & EP639986, A1 & JP, 7-508030, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.120:144163	
PY	SUZUKI Yoshinori et al., "Agonist-induced regulation of myosin phosphatase activity in human platelets through activation of Rho-Kinase." Blood, May 1999, Vol.93, No.10, pages 3408 to 3417 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.131:97265	1
A	WO, 98/06433, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.), 19 February, 1998 (19.02.98), whole documents & EP, 956865, A1 & CN, 1233188, A1 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.128:213408	1
		1

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/01854

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K45/00, A61P27/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K45/00, A61P27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 00/09162, A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.) 24.2月.2000(24.02.00), whole documents (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN. 132:185426	1
PX	WO, 99/64011, A1 (HIDEAKI Hiroyuki) 16.12月.1999(16.12.99) whole documents, & JP, 11-130751, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN. 132:30830	1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.07.00

国際調査報告の発送日

25.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 97/23222, A1 (Alcon Laboratories Inc.) 3.7月.1997 (03.07.97) whole document, & EP868186, A1 & CN, 1207680, A & CA, 240271, AA & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.127:126664	1
Y	WO, 93/23082, A1 (Alcon Laboratories Inc.) 25.11月.1993 (25.11.93), whole document, & EP639986, A1 & JP, 7-508030, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.120:144163	1
PY	SUZUKI Yoshinori et al., "Agonist-induced regulation of myosin phosphatase activity in human platelets through activation of Rho-Kinase." Blood, May 1999, Vol.93, No.10, pages 3408 to 3417 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.131:97265	1
A	WO, 98/06433, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.) 19.2月.1998 (19.02.98), whole documents & EP, 956865, A1 & CN, 1233188, A1 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.128:213408	1
		1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.